

DFW

CASE LS/95-22204/A/PCT/DIV

CERTIFICATE OF MAILING

I hereby certify that this paper (along with any paper referred to as being attached or enclosed) is being deposited with the United States Postal Service on the date shown below with sufficient postage as first class mail in an envelope addressed to the: Commissioner for Patents, P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450.

Lynn Girolamo  
Type or print name

Lynn Girolamo  
Signature

11/21/05  
Date

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

IN RE APPLICATION OF

Group Art Unit: 1626

ANNEMARIE WOLLEB ET AL

Examiner: N. Grazier

APPLICATION NO: 10/803,705

FILED: MARCH 18, 2004

FOR: PROCESS FOR THE PREPARATION OF

INDOLE DERIVATIVES AND

INTERMEDIATES OF THE PROCESS

Commissioner for Patents

P.O. Box 1450

Alexandria, VA 22313-1450

CLAIM OF PRIORITY UNDER 35 USC 119

Sir:

Applicants in the above-entitled application by their agent hereby claim priority under the International Convention of Europe (designating Germany) application No. 00810460.6, filed on May 26, 2000. This application is acknowledged in the Declaration of the instant case.

A certified copy of said European application is submitted herewith.

Ciba Specialty Chemicals Corporation  
Patent Department  
540 White Plains Road  
P.O. Box 2005  
Tarrytown, NY 10591-9005  
(914) 785-7127  
KTM/Ig  
Enc.  
Date: November 21, 2005

Respectfully submitted,

Kevin T. Mansfield  
Kevin T. Mansfield  
Agent for Applicants  
Reg. No. 31,635

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

HL/Z-22204/P1

(2)



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**

**Bescheinigung**

**Certificate**

**Attestation**

Die angehefteten Unterlagen stimmen mit der ursprünglich eingereichten Fassung der auf dem nächsten Blatt bezeichneten europäischen Patentanmeldung überein.

The attached documents are exact copies of the European patent application described on the following page, as originally filed.

Les documents fixés à cette attestation sont conformes à la version initialement déposée de la demande de brevet européen spécifiée à la page suivante.

**Patentanmeldung Nr.    Patent application No.    Demande de brevet n°**

00810460.6

Der Präsident des Europäischen Patentamts;  
Im Auftrag

For the President of the European Patent Office

Le Président de l'Office européen des brevets  
p.o.

**I.L.C. HATTEN-HECKMAN**

DEN HAAG, DEN  
THE HAGUE,    13/03/01  
LA HAYE, LE

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**



**Europäisches  
Patentamt**

**European  
Patent Office**

**Office européen  
des brevets**

**Blatt 2 der Bescheinigung  
Sheet 2 of the certificate  
Page 2 de l'attestation**

00810460.6

Anmeldung Nr.:  
Application no.:  
Demande n°: **00810460.6**

Anmeldetag:  
Date of filing: **26/05/00**  
Date de dépôt:

Anmelder:  
Applicant(s):  
Demandeur(s):  
**Ciba Specialty Chemicals Holding Inc.**  
**4057 Basel**  
**SWITZERLAND**

Bezeichnung der Erfindung:  
Title of the invention:  
Titre de l'invention:

**Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten sowie Zwischenprodukte**

In Anspruch genommene Priorität(en) / Priority(ies) claimed / Priorité(s) revendiquée(s)

Staat:  
State:  
Pays:

Tag:  
Date:  
Date:

Aktenzeichen:  
File no.  
Numéro de dépôt:

Internationale Patentklassifikation:  
International Patent classification:  
Classification internationale des brevets:

**C07D209/18, C07D209/04**

Am Anmeldetag benannte Vertragsstaaten:

Contracting states designated at date of filing: AT/BE/CH/CY/DE/DK/ES/FI/FR/GB/GR/IE/IT/LI/LU/MC/NL/PT/SE/TR  
Etats contractants désignés lors du dépôt:

Bemerkungen:  
Remarks:  
Remarques:

**Ursprünglicher Titel: Siehe Seite 1 der Beschreibung**

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**

- 1

Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten und neue Zwischenprodukte

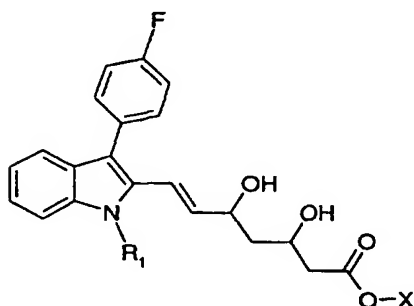
Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Indolderivaten sowie neue Zwischenprodukte.

Indolderivate der nachstehenden Formel (1) sind als pharmazeutische Wirkstoffe bekannt (z.B. aus der US-A-4,739,073). Ein wichtiges Indolderivat ist Fluvastatin, ein HMG-CoA Reduktase Inhibitor, d.h. ein Cholesterol-Biosynthese-Inhibitor, der bei der Behandlung von Hyperlipoproteinämie und Arteriosklerose Anwendung findet.

Bekannte Verfahren zur Herstellung der Indolverbindungen der Formel (1) genügen nicht in allen Fällen den Anforderungen, die an die Ausbeute und Wirtschaftlichkeit der Verfahren gestellt werden.

Der vorliegenden Anmeldung liegt daher die Aufgabe zugrunde, ein neues Verfahren zur Herstellung von Indolverbindungen der Formel (1) bereitzustellen, mit dem diese Verbindungen in möglichst hoher Ausbeute erhalten werden können.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel

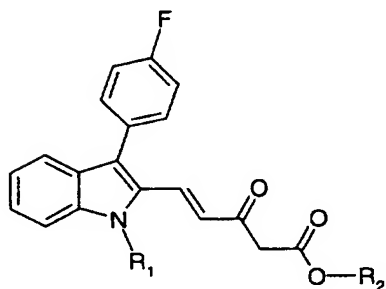


worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und

X Wasserstoff, ein Kohlenwasserstoffrest oder ein Kation ist,

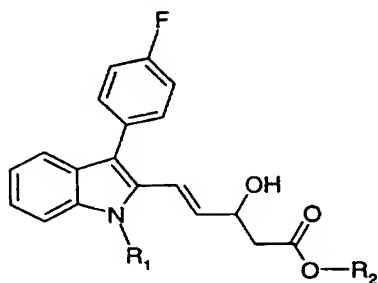
welches dadurch gekennzeichnet ist, dass man eine Verbindung der Formel

- 2



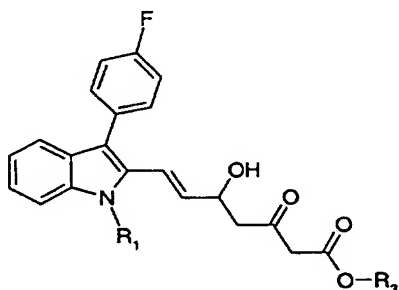
(2),

worin  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und  $R_2$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest ist, reduziert, die erhaltene Verbindung der Formel



(3),

worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer den Rest der Formel  $-CH_2-COOR_3$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei  $R_3$  die oben für  $R_2$  angegebenen Bedeutungen hat, und die erhaltene Verbindung der Formel



(4)

reduziert und gegebenenfalls verseift.

Als  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste kommen für  $R_1$  z.B. Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, oder geradkettiges oder verzweigtes Pentyl oder Hexyl in Betracht.  $C_1$ - $C_4$ -Alkylreste sind bevorzugt.  $R_1$  ist bevorzugt Propyl, insbesondere i-Propyl.

Als Kohlenwasserstoffreste kommen für  $R_2$ ,  $R_3$  und X unabhängig voneinander z.B. gegebenenfalls substituierte Alkyl-, Alkenyl-, Alkynyl- oder Phenylreste in Betracht.

Insbesondere seien gegebenenfalls substituierte  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkyl-,  $C_3$ - $C_{12}$ -Alkenyl-,  $C_3$ - $C_{12}$ -



Alkynyl oder Phenylreste genannt. Bevorzugt sind  $R_2$ ,  $R_3$  und X unabhängig voneinander gegebenenfalls substituierte Alkylreste, insbesondere  $C_1$ - $C_{12}$ -Alkylreste und vorzugsweise  $C_1$ - $C_6$ -Alkylreste. Als Beispiel für Substituenten der Alkylreste sei z.B. gegebenenfalls im Phenylring durch Nitro oder Hydroxy weitersubstituiertes Phenyl genannt. Als Beispiele für  $R_2$ ,  $R_3$  und X seien Methyl, Ethyl, n- oder i-Propyl, n-, i-, s- oder t-Butyl, Allyl, Benzyl, Nitrobenzyl sowie Hydroxybenzyl genannt. Besonders bevorzugt sind  $R_2$ ,  $R_3$  und X  $C_1$ - $C_4$ -Alkyl.  $R_2$  ist ganz besonders bevorzugt Methyl oder Ethyl, insbesondere Methyl.  $R_3$  und X sind ganz besonders bevorzugt Butyl, insbesondere t-Butyl.

Handelt es sich bei dem Rest X um ein Kation, so kann dies z.B. Natrium oder Kalium, insbesondere Natrium, sein.

Die Reduktion der Verbindung der Formel (2) zur Verbindung der Formel (3) kann nach gängigen Methoden durchgeführt werden, wie sie z. B. in Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 7/2b, S 1991 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1976 beschrieben sind. Die Reduktion kann beispielsweise mit einem Metallhydrid, wie Lithiumaluminiumhydrid, Diisobutylaluminiumhydrid oder insbesondere Natriumborhydrid, in einem wasserfreien, inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Ether wie Tetrahydrofuran, Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder 1,2-Diethoxyethan, erfolgen. Im Falle der Verwendung von Natriumborhydrid wird als Lösungsmittel vorzugsweise eine Mischung solcher Ether mit einem niederen Alkohol, insbesondere Methanol, verwendet. Als Temperatur kommt für die Reaktion z.B. ein Bereich von  $-80$  bis  $25^\circ\text{C}$  in Betracht. Vorzugsweise wird die Reaktion unter Inertgasatmosphäre ausgeführt.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (3) zur Verbindung der Formel (4) kann z.B. gemäss dem in der US-A-4,870,199 beschriebenen Verfahren erfolgen. Beispielsweise kann als den Rest der Formel  $-\text{CH}_2\text{-COOR}_3$  einführenden Verbindung eine Verbindung der Formel  $\text{CH}_3\text{-COOR}_3$ , wie t-Butylacetat, verwendet werden, wobei für  $R_3$  die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten. Die Reaktion wird im allgemeinen so ausgeführt, dass in Gegenwart einer starken Base, wie Lithiumdiisopropylamid, ein Monoanion der Verbindung der Formel  $\text{CH}_3\text{-COOR}_3$  gebildet wird. Die Reaktion erfolgt üblicherweise in einem wasserfreien, inerten organischen Lösungsmittel, z.B. einem Ether wie Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan, 1,2-Diethoxyethan oder insbesondere Tetrahydrofuran, wobei die Reaktion in der Regel unter Inertgasatmosphäre, bei einer Temperatur von  $-80$  bis  $25^\circ\text{C}$

erfolgt. In einem nächsten Schritt wird das gebildete Monoanion mit der Verbindung der Formel (3) umgesetzt, wobei diese Reaktion üblicherweise in demselben Lösungsmittel und unter Inertgasatmosphäre, bei einer Temperatur von z.B. -80 bis 25°C, erfolgt.

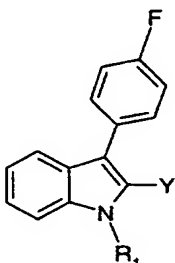
Die Reduktion der Verbindung der Formel (4) kann z.B. über ein cyclisches Boronat mit Natriumborhydrid, wie in O. Tempkin, Tetrahedron, Vol. 53, No. 31, 10659-10670 (1997), erfolgen. Die Reduktion erfolgt z.B. in einem Ether und/oder niederen Alkohol, wie Tetrahydrofuran oder Methanol, bei einer Temperatur von beispielsweise -50 bis -80°C. Als Boran kommt z.B. Diethylmethoxyboran in Betracht. Ferner kann die Reduktion auch mit Diisobutylaluminiumhydrid oder Tributylzinnhydrid, wie in S. Kiyooka, Tetrahedron Letters, Vol. 27, No. 26, 3009-3012 (1986), oder mit Zinkborhydrid, wie in F. Kathawala, Helv. Chim. Acta, Vol. 69, 803-805 (1986) beschrieben, erfolgen. Die Reduktion kann auch mit  $\text{NaBH}_4$  in Gegenwart von Triethylboranen als Komplexmierungsmittel erfolgen, wie in der US-A-4,739,073 beschrieben.

Die Verseifung der nach Reduktion der Verbindung der Formel (4) erhaltenen Verbindung kann z.B. durch konventionelle basische Hydrolyse der Ester erfolgen. Hierzu wird die nach Reduktion der Verbindung der Formel (4) erhaltene Verbindung mit ca. einem Mol einer anorganischen Base, wie z.B. einem Alkalihydroxid, z.B. Kalium- oder insbesondere Natriumhydroxid, in einer Mischung aus Wasser und einem mit Wasser mischbaren organischen Lösungsmittel, wie z.B. einem niederen Alkohol oder einem Ether, wie Methanol, Ethanol oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von z.B. 0 bis 80°C behandelt. Es kann auch mit einem leichten Unterschuss an Base gearbeitet werden und dann der überschüssige Ester mittels Extraktion mit einem mit Wasser nicht mischbaren organischen Lösungsmittel, t-Butyl-methyl-ether, entfernt werden; anschliessend kann gefriergetrocknet werden. Zwecks Bildung der freien Säure kann der Ester auch in saurem Medium hydrolysiert werden, wobei diese Hydrolyse gemäss an sich bekannter Verfahren erfolgen kann. Bevorzugt erfolgt im Anschluss an die Reduktion der Verbindung der Formel (4) eine Verseifung, vorzugsweise mit Natriumhydroxid.

Die Verbindungen der Formel (2) sind neu und können z.B. gemäss den folgenden Verfahren erhalten werden:

- 5

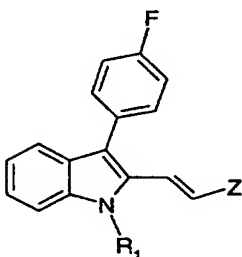
Gemäss einer Verfahrensvariante a) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) wird eine Verbindung der Formel



(5),

worin für  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten und Y Brom, Chlor, Jod,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  oder  $-\text{COCl}$ , insbesondere Brom, bedeutet, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$  einführenden Verbindung umgesetzt, wobei Z den Rest  $-\text{COOR}_4$ ,  $-\text{COR}_5$  oder  $-\text{CN}$  bedeutet,  $R_4$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest und  $R_5$  ein Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist,

und die erhaltene Verbindung der Formel



(6)

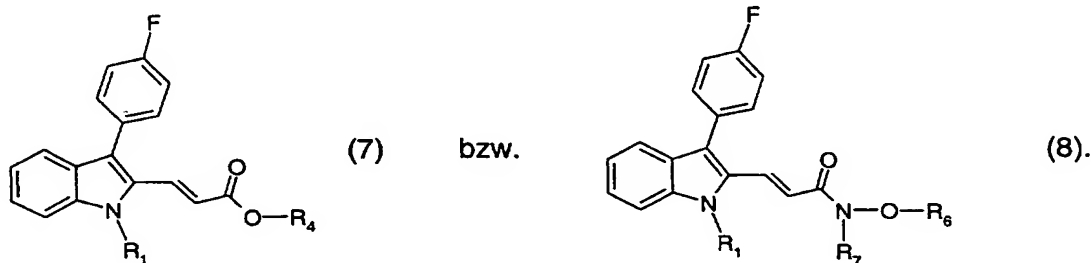
gegebenenfalls nach Überführung der Verbindung der Formel (6), worin Z den Rest  $-\text{COOR}_4$  bedeutet, in das entsprechende Säurechlorid oder die freie Säure, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung umgesetzt.

Für  $R_4$  und  $R_5$  in der Bedeutung als Kohlenwasserstoffrest gelten die hierfür oben für  $R_2$  angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen. Als gegebenenfalls substituiertes Amino kommt für  $R_5$  z.B. durch  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkyl und/oder  $\text{C}_1$ - $\text{C}_{12}$ -Alkoxy substituiertes Amino in Betracht. Bevorzugt kommt hierbei ein Rest der Formel  $-\text{N}(\text{OR}_6)\text{R}_7$  in Betracht, wobei  $R_6$  und  $R_7$  Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffreste, insbesondere  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ -Alkyl und vorzugsweise Methyl sind.

Für  $R_6$  und  $R_7$  in der Bedeutung als Kohlenwasserstoffreste gelten die hierfür oben für  $R_2$  angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen.

Als Reste Z sind solche der Formel  $\text{-COOR}_4$  oder  $\text{-CO-N(OR}_6\text{)R}_7$  bevorzugt, wobei für  $\text{R}_4$ ,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten.

Von besonderer Bedeutung als Verbindungen der Formel (6) sind daher solche der Formel



Die Umsetzung der Verbindung der Formel (5) zur Verbindung der Formel (6) kann gemäß an sich bekannter Verfahren erfolgen. Die Umsetzung kann z.B. durch die sogenannte Heck-Reaktion, bei der insbesondere Jod- oder Bromaromaten mit Olefinen in Gegenwart von Palladiumkatalysatoren umgesetzt werden, erfolgen. Diese Methodik ist beispielsweise in R.F. Heck, Acc. Chem. Res. 1979, 12, 146; R. F. Heck, Org. React. 1982, 27, 345; sowie in R. F. Heck, Palladium Reactions in Synthesis, Academic Press, London 1985, S. Bräse und A. De Meijere in Metal-catalyzed Cross-coupling Reactions, Kapitel 3, Wiley - VCH, DE-Weinheim 1998 und in der WO-A-99/47474 beschrieben.

Als Palladiumkatalysatoren kommen insbesondere die in der WO-A-99/47474 unter der allgemeinen Formel (VIIa) beschriebenen, vorzugsweise die dort in der beispielhaften Belegung mit K1 bis K11 bezeichneten Katalysatoren, in Betracht, wobei diese insbesondere in den dort angegebenen Mengen eingesetzt werden können.

Als den Rest der Formel  $\text{-CH=CH-Z}$  einführende Verbindungen, worin Z  $\text{-COOR}_4$  ist, kommen z.B. solche der Formel  $\text{CH}_2=\text{CH-COOR}_4$ , wie z.B. Acrylsäure, in Betracht. Als den Rest der Formel  $\text{-CH=CH-Z}$  einführende Verbindungen, worin Z  $\text{-CO-N(OR}_6\text{)R}_7$  ist, kommen z.B. solche der Formel  $\text{CH}_2=\text{CH-CO-N(OR}_6\text{)R}_7$ , wie z.B. N-Methoxy-N-methylacrylamid, in Betracht. Ferner sei als den Rest der Formel  $\text{-CH=CH-Z}$  einführende Verbindung die der Formel  $\text{CH}_2=\text{CH-CN}$  genannt.

Das molare Verhältnis der Reaktionspartner (Verbindung der Formel (5) / Rest der Formel

-CH=CH-Z einführende Verbindung) dieser Kupplungsreaktionen liegt in der Regel im Bereich von 1:1 bis 1:10, wobei ein Verhältnis im Bereich von 1:1 bis 1:2 bevorzugt ist. Die Reaktion findet unter Kühlen bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels, insbesondere Raumtemperatur bis zur Siedetemperatur des Lösungsmittels (Rückflussbedingungen), statt. Als Lösungsmittel eignen sich übliche, insbesondere höhersiedende Lösungsmittel, z.B. unpolare aprotische, z.B. Xylol oder Toluol, oder polare aprotische Lösungsmittel, z.B. Dimethylformamid, Dimethoxyethan oder Dimethylacetamid. Die Aufarbeitung und Isolierung des erhältlichen Reaktionsproduktes (6) kann in an sich bekannter Weise durch übliche Reinigungsverfahren, z.B. nach Entfernen des Lösungsmittels und anschließenden Trennverfahren, z.B. Feindestillation, Umkristallisieren, präparative Chromatographie an dünnen Schichten, Säulenchromatographie oder präparative Gaschromatographie, erfolgen.

Falls in der erhaltenen Verbindung der Formel (6) Z der Rest  $-\text{COOR}_4$  und  $\text{R}_4$  ein Kohlenwasserstoffrest ist, so kann diese Verbindung anschliessend durch saure Hydrolyse des Esters in die freie Säure überführt werden. Falls gewünscht, kann diese Verbindung vor der weiteren Umsetzung in das Säurechlorid überführt werden. Sowohl die saure Hydrolyse als auch die Umwandlung in das Säurechlorid kann in konventioneller Weise gemäss bekannten Verfahren erfolgen.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (6), insbesondere der Verbindung der Formel (7), mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung kann z.B. wie in A. Nudelman, Synthesis, No. 4, 568-570 (1999) beschrieben erfolgen. Die Überführung der Verbindung der Formel (6) in das Säurechlorid und die Umsetzung mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung kann z.B. wie in W. Wierenga, J. Org. Chem., Vol. 44, No. 2, 310-311 (1979) erfolgen. Als den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführende Verbindungen seien z.B. solche der Formel  $\text{HOOC}-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$ , wie Malonsäure-monomethylester oder Malonsäure-monoethylester, genannt, wobei hierunter auch deren Salze, wie z.B. das Kaliumsalz, zu verstehen sind.

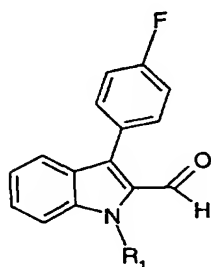
Die Umsetzung der Verbindung der Formel (6), insbesondere der Verbindung der Formel (8), mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung kann z.B. analog dem oben für die Umsetzung der Verbindung der Formel (3) zur Verbindung der Formel (4) beschriebenen Verfahren erfolgen. Als den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindungen seien hierbei z.B. solche der Formel  $\text{CH}_3-\text{COOR}_2$ , wie Ethylacetat, genannt.

Eine typische Umsetzung mittels einer Claisen-Reaktion ist in J. A. Turner, J. Org. Chem., Vol. 54, 4229-4231 (1989) beschrieben.

Die Verbindung der Formel (5) kann z.B. erhalten werden, indem man eine entsprechende Verbindung, worin Y Wasserstoff bedeutet, halogeniert. Die Halogenierung kann nach allgemein gängigen Methoden erfolgen. Für die Bromierung sei z.B. Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Band 5/4, Seiten 233 ff, Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1960 genannt. In Frage kommen für die Bromierung z. B. elementares Brom, N-Brom-succinimid, Pyridiniumbromid perbromid oder Triphenylphosphin dibromid, in einem inerten, bevorzugt halogenierten Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Chlorbenzol oder Dichlorbenzol. Die Bromierung erfolgt in der Regel bei einer Temperatur von -5 bis 25°C, im Falle von N-Brom-succinimid bei ca. 40 bis 85°C.

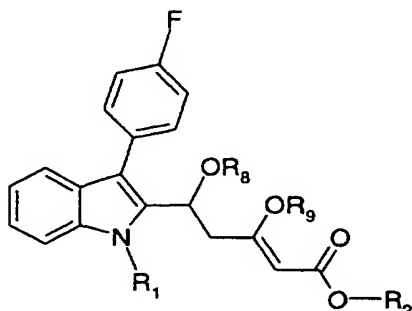
Die Ausgangsverbindungen worin Y Wasserstoff bedeutet sind bekannt oder können in Analogie zu bekannten Verfahren, wie z.B. den in der US-A-4,739,073 angegebenen Verfahren, erhalten werden.

Gemäss einer weiteren Verfahrensvariante b) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) wird eine Verbindung der Formel



(9)

mit einer Verbindung der Formel  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}_2$  und gegebenenfalls anschliessend einer eine Schutzgruppe einführenden Verbindung zur Verbindung der Formel



(10)

umgesetzt, wobei für  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten und  $R_8$  und  $R_9$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten, unter sauren oder basischen Bedingungen eine Doppelbindung eingeführt, und eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe abspaltet.

Als eine Schutzgruppe einführende Verbindungen können die hierfür üblichen Verbindungen verwendet werden, wie z.B. leicht eliminierbare Ester oder Carbonate bildende Verbindungen. Beispiele sind Säureanhydride der Formel  $(R_{10}-CO)_2O$  oder Säurechloride der Formel  $R_{10}-CO-Cl$ , worin  $R_{10}$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy bedeutet.

$R_8$  und  $R_9$  sind bevorzugt unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxycarbonyl, insbesondere Wasserstoff, Acetyl oder Ethoxycarbonyl.

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel  $CH_3-CO-CH_2-COOR_2$  erfolgt z.B. durch Bildung des Dianions der letzteren Verbindung mittels einer starken Base und Reaktion des Dianions mit der Verbindung der Formel (9). Als starke Basen kommen z.B. *n*-Butyllithium, Lithiumdiisopropylamid sowie Natriumhydrid in Betracht. Natriumhydrid bildet nur das Monoanion, so dass bei dessen Verwendung zwecks Bildung des Dianions aus dem Monoanion eine weitere Base, wie *n*-Butyllithium oder Lithiumdiisopropylamid verwendet wird. Die gesamten Reaktionen können bei einer Temperatur von  $-80$  bis  $25^\circ C$  in einem wasserfreien, inerten organischen Lösungsmittel, wie Tetrahydrofuran, Diethylether oder 1,2-Dimethoxyethan unter Inertgasatmosphäre ausgeführt werden. Die so erhaltene Verbindung kann mit einer leicht eliminierbaren Schutzgruppe abgefangen werden und dann die Doppelbindung unter sauren oder basischen Bedingungen in einem inerten Lösungsmittel wie Tetrahydrofuran, Diethylether, 1,2-Dimethoxyethan oder Toluol eingeführt werden. Das geschützte Enol kann dann ebenfalls unter basischen oder sauren Bedingungen verseift werden. Es ist auch möglich,

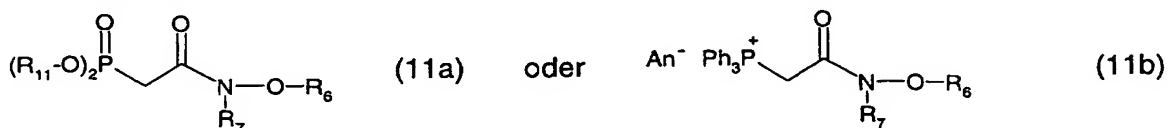
- 10

das intermediäre Dianion zu hydrolisieren und den Alkohol unter sauren Bedingungen zu eliminieren.

Gemäss einer weiteren Verfahrensvariante c) zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) wird eine Verbindung der Formel



mit einer Verbindung der Formel



zur Verbindung der Formel



umgesetzt und diese mit einer den Rest der Formel  $-CH_2-COOR_2$  einführenden Verbindung umgesetzt, wobei für  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen gelten,  $R_6$  und  $R_7$  Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffreste bedeuten,  $R_{11}$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Phenyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Ethyl, ist, Ph Phenyl bedeutet und  $An^-$  für ein Anion steht.

Für  $R_6$  und  $R_7$  gelten die oben angegebenen Bedeutungen und Bevorzugungen.  $R_6$  und  $R_7$  sind bevorzugt  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, vorzugsweise Methyl.

Als Anion kommt in der Verbindung der Formel (11b) insbesondere Halogen, wie Brom oder vorzugsweise Chlor in Betracht.



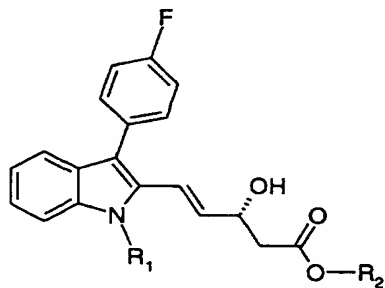
Die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel (11a) oder (11b) erfolgt in der Regel in Gegenwart einer Base, wie n-Butyllithium oder insbesondere Natriumhydrid, in einem organischen Lösungsmittel wie einem Ether, z.B. Diethylether oder Tetrahydrofuran, bei einer Temperatur von z.B. -10 bis 30°C. Entsprechende Umsetzungen sind in J. Boutagy, Chemical Reviews, Vol. 74, No. 1, 87-99 (1974) beschrieben.

Bevorzugt erfolgt in dieser Verfahrensvariante die Umsetzung der Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel (11a).

Die Umsetzung der Verbindung der Formel (8) zur Verbindung der Formel (2) kann wie weiter oben beschrieben erfolgen.

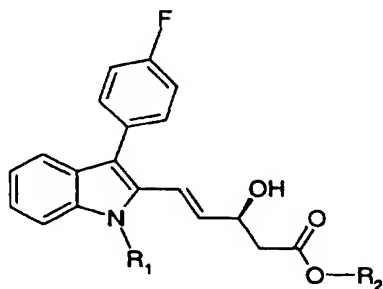
Bevorzugt für die Herstellung von Verbindungen der Formel (2) sind Verfahrensvarianten a) und b), insbesondere die Verfahrensvariante a).

Die Verbindungen der Formel (3) können als Racemat oder als enantiomerenreine Verbindungen der Formel (3a) in der nachstehenden (R)-Konfiguration



(3a),

oder insbesondere als enantiomerenreine Verbindungen der Formel (3b) in der nachstehenden (S)-Konfiguration



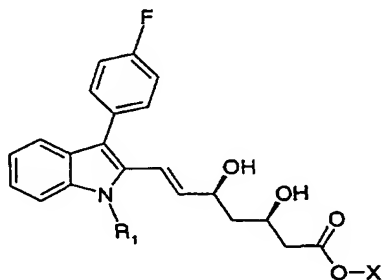
(3b),

- 12

erhalten werden. Das Racemat lässt sich mittels der bekannten Verfahren zur Enantiomerentrennung in die optisch reinen Antipoden auftrennen, z.B. mittels präparativer Chromatographie an chiralen Trägern (HPLC) oder durch Veresterung und Auskristallisieren mit optisch reinen Fällungsmitteln, z.B. mit D -(-) oder L -(-)-Mandelsäure oder (+) oder (-)-10-Kampfersulfonsäure.

Unter enantiomerenreine oder stereoisomerenreine Verbindungen sollen hier und im folgenden solche verstanden werden, welche zumindest zu 60%, insbesondere 80% und vorzugsweise 90% in reiner Form vorliegen. Besonders bevorzugt liegen diese zumindest zu 95%, vorzugsweise zu 97,5% und bevorzugt 99% in enantiomerenreiner bzw. stereoisomerenreiner Form vor.

Die Verbindungen der Formel (1) können als Mischung der Stereoisomeren oder in reiner Form, insbesondere in der nachstehenden (3R,5S)-Konfiguration erhalten werden:



(1a).

Als weitere Stereoisomeren seien die der entsprechenden (3R,5R)-, (3S,5S)- sowie (3S,5R)-Konfiguration genannt.

Stereoisomerenreine Verbindungen der Formel (1), wie solche der Formel (1a), können gemäss hierzu bekannten Verfahren erhalten werden. Die Racematspaltung kann wie oben unter den Formeln (3a) und (3b) angegeben ausgeführt werden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind ferner die neuen Verbindungen der Formeln (2), (3), (5) sowie (8), Verfahren zu deren Herstellung sowie die Verwendung der Verbindungen der Formeln (2), (3), (5) oder (8) als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1). Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel (5) oder (8) als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2).

Für die neuen Verbindungen der Formeln (2), (3), (5) sowie (8) gelten hierbei die oben genannten Bevorzugungen.

Als Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (2) kommt z.B. die Herstellung gemäss der Verfahrensvariante a), b) oder c), insbesondere gemäss der Verfahrensvarianten a) oder b), vorzugsweise gemäss der Verfahrensvariante a), in Betracht.

Als Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (3) kommt z.B. die Reduktion der Verbindung der Formel (2) in Betracht. Bevorzugt erfolgt hierbei die Herstellung der Verbindung der Formel (2) gemäss der Verfahrensvariante a), b) oder c), insbesondere gemäss der Verfahrensvarianten a) oder b), vorzugsweise gemäss der Verfahrensvariante a).

Als Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (5) kommt z.B. die weiter oben beschriebene Halogenierung, insbesondere die Bromierung, der entsprechenden Verbindung worin Y Wasserstoff bedeutet in Betracht.

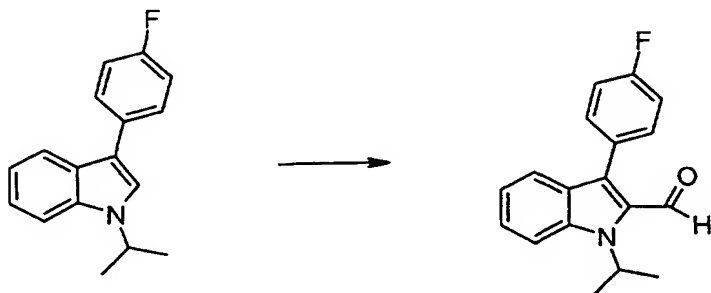
Als Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel (8) kommt insbesondere die Umsetzung einer Verbindung der Formel (5) mit einer den Rest der  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{N}(\text{OR}_6)\text{R}_7$  einführenden Verbindung oder die Umsetzung einer Verbindung der Formel (9) mit einer Verbindung der Formel (11a) oder (11b) in Betracht, wobei die erstgenannte Umsetzung bevorzugt ist.

Die folgenden Beispiele illustrieren die Erfindung:

Beispiel 1:

3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-carbaldehyd

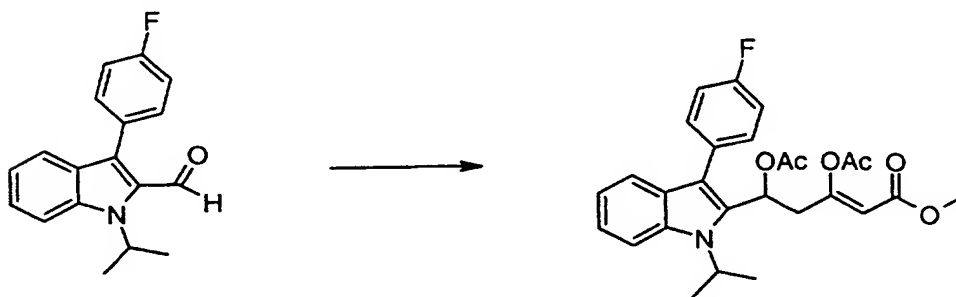
- 14



In einem 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter, Rückflusskühler und Stickstoffüberleitung, werden 5,77 g (78,96 mMol) DMF eingewogen und unter Rühren auf 3°C abgekühlt. Anschliessend werden 12,11 g (78,96 mMol) Phosphoroxychlorid langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur 10°C nicht übersteigt. Das Reaktionsgemisch wird anschliessend auf 80°C erwärmt, und 10 g (39,48 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol, gelöst in 10 ml DMF, werden innerhalb von 30 Min. zugetropft. Anschliessend wird 1,5 Std. bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird abgekühlt und mit 10 ml DMF verdünnt. Das Reaktionsgemisch wird in einen Tropftrichter transferiert und unter Rühren langsam bei 40°C auf 10 g (0,25 Mol) Natriumhydroxid in 200 ml Wasser getropft. Die wässrige Phase wird vier Mal mit 50 ml Toluol extrahiert und die vereinigten organischen Phasen sechs Mal mit 100 ml Wasser gewaschen. Anschliessend werden 10 g Kieselgel zugegeben, 1 Std. gerührt, filtriert, drei Mal mit 50 ml Toluol nachgewaschen und eingedampft. Es werden 10,17 g eines braunen Oels erhalten, welches in 100 ml Hexan unter Rückfluss gelöst wird. Es werden 10 g Kieselgel zugegeben, heiss filtriert und drei Mal mit 50 ml heissem Hexan nachgewaschen. Das Filtrat wird eingedampft und der Rückstand aus 94% Ethanol umkristallisiert. Man erhält leicht beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 89,5 bis 91°C.

#### Beispiel 2:

5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-hex-2-en-säuremethylester

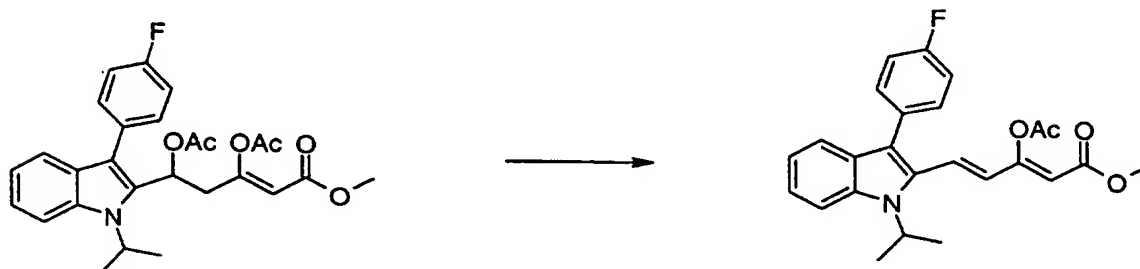


- 15

In einem ausgeheizten 500 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Thermometer, Tropftrichter, Septum, Stickstoffüberleitung und Magnetrührer werden 3,85 g (88,16 mMol) Natriumhydrid (55 %) vorgelegt und 2 Mal mit 25 ml Pentan gewaschen. Das Pentan wird abpipetiert und das Natriumhydrid mit Stickstoff trockengeblasen. Anschliessend werden 100 ml THF, absolutiert über Natrium, zugegeben und die Suspension mittels Eisbad unter Rühren auf 5°C gekühlt. Anschliessend werden 10,24 g (88,16 mMol) Acetessigsäure-methylester, gelöst in 50 ml absolutem THF, langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 10°C steigt. Die Suspension wird während 30 Min. unter Eiskühlung gerührt. Zu der fast klaren Lösung werden 56,3 ml (90,12 mMol) Butyllithium (1,6 M in Hexan) langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 10°C steigt. Die klare gelbe Lösung wird unter Eiskühlung während 20 Min. gerührt. 15,0 g (53,32 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-carbaldehyd, gelöst in 100 ml absolutem THF, werden innerhalb von 5 Min. zugetropft, wobei die Innentemperatur auf 10°C steigt. Nach 45 Min. hat sich eine dicke gelbe Suspension gebildet, welche tropfenweise mit 54,4 g (533,2 mMol) Essigsäureanhydrid versetzt wird, so dass die Innentemperatur nicht über 10°C steigt. Die leicht trübe, gelbe Lösung wird während 15 Min. gerührt und anschliessend auf Raumtemperatur erwärmt. Das Reaktionsgemisch wird auf 250 ml 1N Salzsäure gegossen und 3 Mal mit Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 2 Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung, 1 Mal mit 100 ml 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung, 3 Mal mit gesättigter Natriumchloridlösung-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei 80°C eingedampft. Es wird ein oranges Oel erhalten, welches nach NMR auch schon eliminiertes Produkt ((E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-penta-2,4-dien-säuremethylester) enthält.

**Beispiel 3:**

(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-penta-2,4-dien-säuremethylester

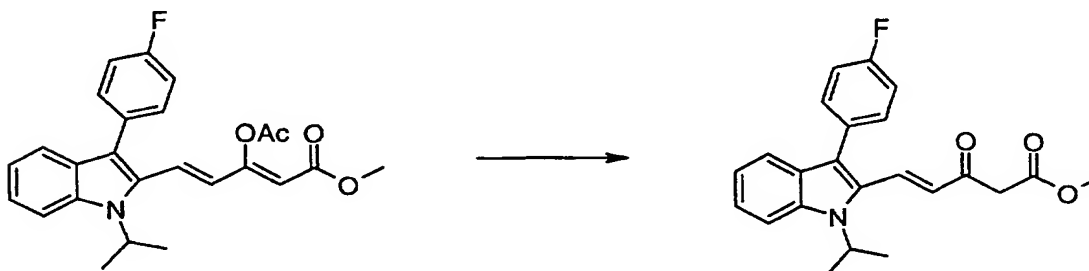


- 16

In einem 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler und Stickstoffüberleitung, werden 2,0 g roher 5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-hex-2-en-säuremethylester in 50 ml Toluol vorgelegt, 0,9 g (8,87 mMol) Triethylamin zugegeben und die gelbe Lösung unter Rühren auf Rückfluss erhitzt. Nach 2 Std. wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, mit 50 ml Toluol verdünnt, ein Mal mit 100 ml 1N Salzsäure und drei Mal mit 50 ml Wasser gewaschen und am Rotavap eingedampft. Das Rohprodukt (oranges Oel) wird mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Man erhält ein oranges Harz, welches nach NMR ca. 30% (E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester (Gemisch von Keto- und Enol-Form) enthält.

**Beispiel 4:**

(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester

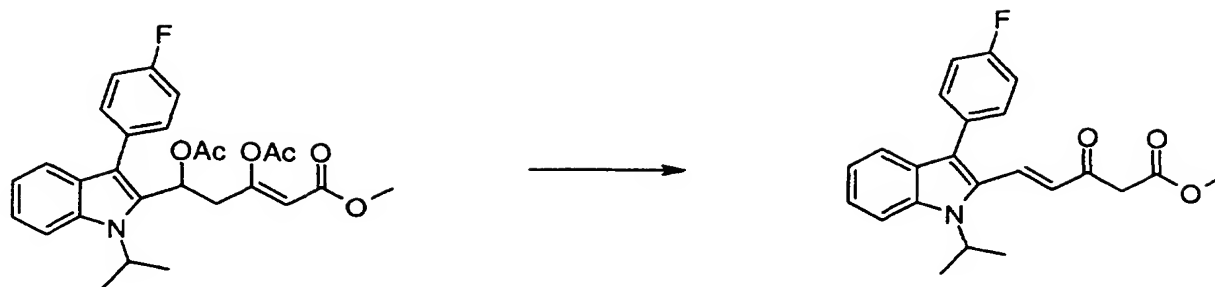


In einem 50 ml Rundkolben, versehen mit Magnetrührer und Stickstoffüberleitung, werden 0,63 g (1,49 mMol) (E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-penta-2,4-dien-säuremethylester in 20 ml THF vorgelegt, 4 ml 1N Ammoniaklösung zugegeben und das Gemisch 6 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 200 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegossen, zwei Mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert, die organische Phase drei Mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt. Man erhält ein oranges Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt.

**Beispiel 5:**

(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester

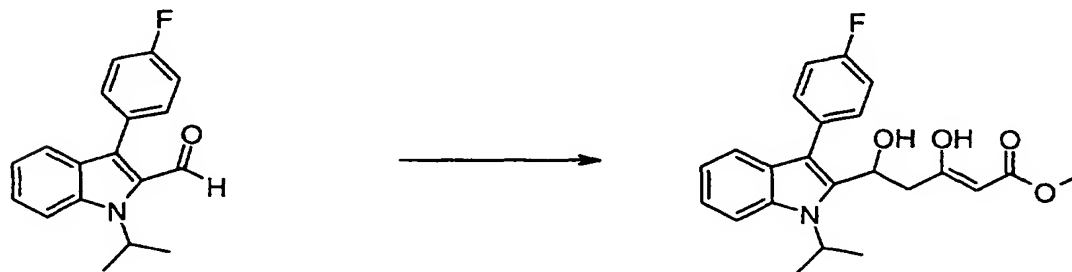
- 17



In einem 2 l Rundkolben, versehen mit Magnetrührer und Stickstoffüberleitung, werden 30,5 g roher 5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-methyl-hex-2-en-säuremethyl-ester in 250 ml THF gelöst, 13,49 g (133,3 mMol) Triethylamin zugegeben und die gelbe Lösung 2 Std. unter Rückfluss erhitzt. Danach wird das Reaktionsgemisch auf Raumtemperatur abgekühlt, 53 ml (212 mMol) 4N Ammoniaklösung zugegeben und das Gemisch 3 Std. stark gerührt. Anschliessend wird das Reaktionsgemisch auf 1 l gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegossen und drei Mal mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden ein Mal mit 100 ml 1N Salzsäure und drei Mal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (22,78 g eines orangen Harzes) wird mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt. Man erhält ein Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt.

#### Beispiel 6:

5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-pent-2-en-säuremethylester



In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter und Stickstoffüberleitung, werden 0,256 g (5,87 mMol) Natriumhydrid (55 %) vorgelegt und zwei Mal mit 5 ml Pentan gewaschen. Das Pentan wird abpipetiert und das Natriumhydrid mit Stickstoff trockengeblasen. Anschliessend werden 20 ml THF, absolutiert über Natrium, zugegeben und die Suspension mittels Eisbad unter Rühren auf 3°C gekühlt. Anschliessend werden 0,68 g (5,87 mMol) Acetessigsäure-

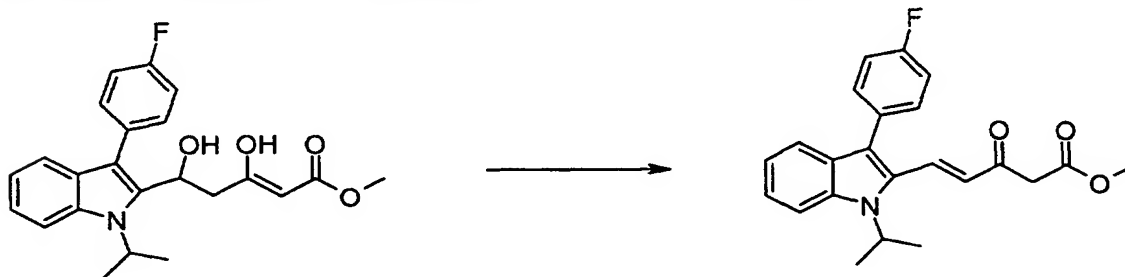
- 18

methylester, gelöst in 5 ml absolutem THF, langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 5°C steigt. Die Suspension wird während 15 Min. unter Eiskühlung gerührt. Zu der fast klaren Lösung werden 3,75 ml (6,0 mMol) Butyllithium (1,6 M in Hexan) langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 5°C steigt. Die klare gelbe Lösung wird unter Eiskühlung während 20 Min. gerührt. 1,0 g (3,55 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-carbaldehyd, gelöst in 5 ml absolutem THF, werden innerhalb von 2 Min. zugetropft, wobei die Innentemperatur auf 10°C steigt. Nach 4 Std. wird das Reaktionsgemisch auf 100 ml Eiswasser gegossen, 10 Min. gerührt und drei Mal mit 100 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit 100 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und bei 80°C eingedampft.

Es wird ein oranges Harz erhalten, welches nach NMR in der Enol-Form vorliegt und ohne Reinigung weiterverwendet wird.

Beispiel 7:

(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester

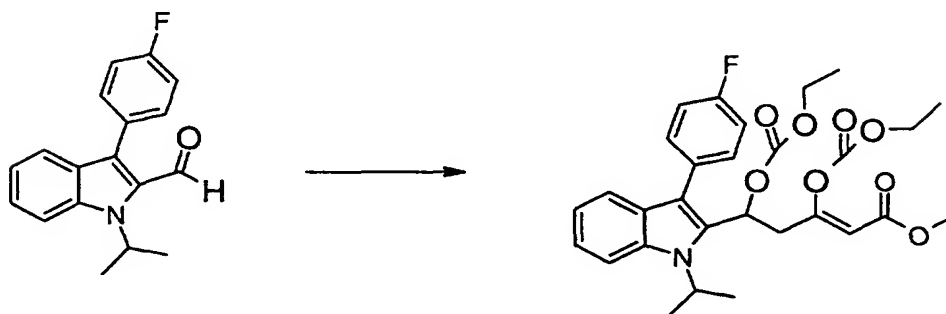


In einem 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler und Stickstoffüberleitung, werden 1g roher 5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-pent-2-en-säuremethylester in 50 ml Toluol vorgelegt, 48 mg (0,025 mMol) Toluol-4-sulfonsäure zugegeben und das Gemisch 4 Std. unter Rückfluss gerührt. Anschliessend wird auf Raumtemperatur abgekühlt, ein Mal mit 25 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zwei Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 9:1) gereinigt. Man erhält ein oranges Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt.



Beispiel 8:

3,5-Bis-ethoxycarbonyloxy-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-pent-2-en-säure-methylester

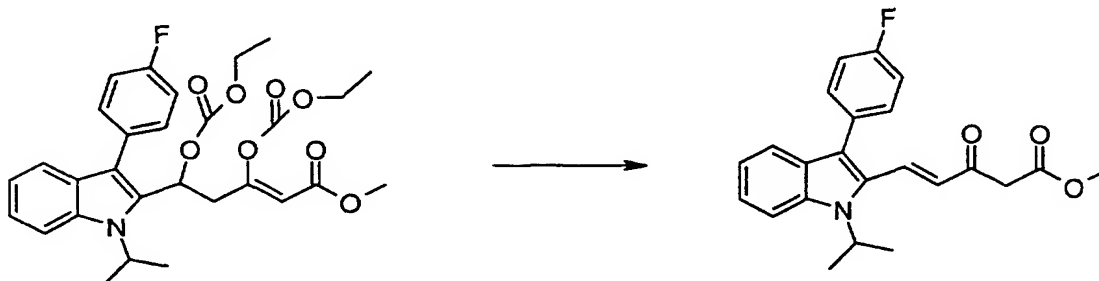


In einem ausgeheizten 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter und Stickstoffüberleitung, werden 0,256 g (5,87 mMol) Natriumhydrid (55 %) vorgelegt und zwei Mal mit 5 ml Pentan gewaschen. Das Pentan wird abpipetiert und das Natriumhydrid mit Stickstoff trockengeblasen. Anschliessend werden 20 ml THF, absolutiert über Natrium, zugegeben und die Suspension mittels Eisbad unter Rühren auf 3°C gekühlt. Anschliessend werden 0,68 g (5,87 mMol) Acetessigsäure-methylester, gelöst in 5 ml absolutem THF, langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 5°C steigt. Die Suspension wird während 15 Min. unter Eiskühlung gerührt. Zu der fast klaren Lösung werden 3,75 ml (6,0 mMol) Butyllithium (1,6 M in Hexan) langsam zugetropft, so dass die Innentemperatur nicht über 5°C steigt. Die klare gelbe Lösung wird unter Eiskühlung während 20 Min. gerührt. 1,0 g (3,55 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-carbaldehyd, gelöst in 10 ml absolutem THF, werden innerhalb von 2 Min. zugetropft, wobei die Innentemperatur auf 10°C steigt. Nach 1,5 Std. wird das Reaktionsgemisch auf -10°C abgekühlt, 5,39 g (49,7 mMol) Chlorameisensäure-ethylester zugetropft und 30 Min bei -10°C gerührt. Danach wird auf Raumtemperatur erwärmt, 15 ml Wasser, 10 ml 2N Salzsäure und 25 ml Aceton zugegeben und 1 Std. gerührt. Die Phasen werden getrennt, die wässrige Phase drei Mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert, die vereinigten organischen Phasen ein Mal mit 50 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und drei Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Es wird ein oranges Harz erhalten, welches nach NMR praktisch rein ist und ohne Reinigung weiterverwendet wird.

- 20

**Beispiel 9:**

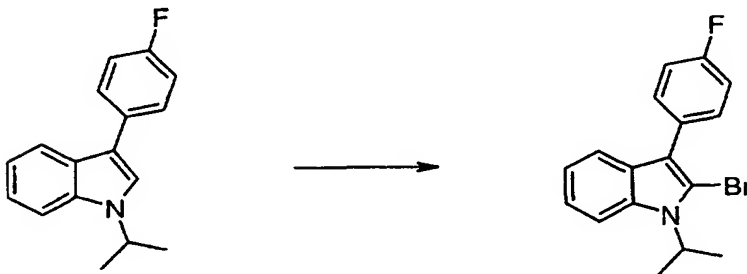
(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester



In einem 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler und Stickstoffüberleitung, werden 2,17 g roher 3,5-Bis-ethoxycarbonyloxy-5-[3-(4-fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-pent-2-en-säuremethylester in 50 ml DMF gelöst, 1,0 g Pyridinium-p-toluolsulfonat zugegeben und während 4 Std. bei 80°C gerührt. Danach wird das Reaktionsgemisch abgekühlt, auf 150 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung gegossen und vier Mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden sechs Mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt (braunoranges Harz) wird mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 10:1) gereinigt. Man erhält ein oranges Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt.

**Beispiel 10:**

2-Brom-3-(4-fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol



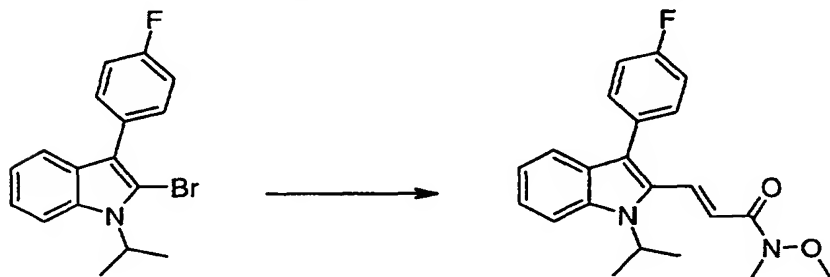
In einem 1,5 l Sulfierkolben, versehen mit Ankerrührer, Thermometer und Stickstoffüberleitung, werden 20 g (78,95 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol, 200 ml THF und 200 ml Chlorbenzol vorgelegt und unter Rühren auf 3°C abgekühlt. Anschliessend werden 26,58 g (78,95 mMol) Pyridiniumbromid perbromid zugegeben und 1,25 Std. bei 3°C gerührt. Danach werden innerhalb von 10 Min. 680 g einer 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung zugetropft. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase

- 21

drei Mal mit 150 ml Chlorbenzol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit 340 ml 5% Natriumhydrogencarbonat-Lösung und zwei Mal mit 220 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der braune Rückstand wird in 125 ml Methylenchlorid gelöst, mit 125 ml 94% Ethanol versetzt und bei Normaldruck das Methylenchlorid abdestilliert. Die Lösung wird langsam auf Raumtemperatur, dann auf 3°C abgekühlt, der Niederschlag abfiltriert, drei Mal mit 10 ml eiskaltem 94% Ethanol gewaschen und über Nacht bei RT/125 T getrocknet. Man erhält beige Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 110 bis 111,5°C. Elementaranalyse: Gefunden 4,95% H; 61,23 % C; 4,04% N; 22,9% Br, 5,67% F. Theorie 4,55% H; 61,46% C; 4,22% N; 24,05% Br; 5,72% F.

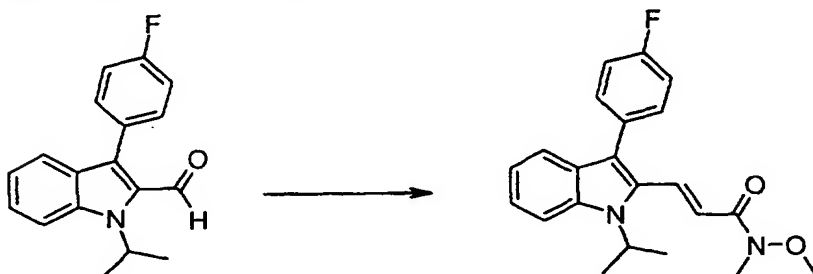
Beispiel 11:

(E)-3-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-.N.-methoxy-.N.-methyl-acrylamid

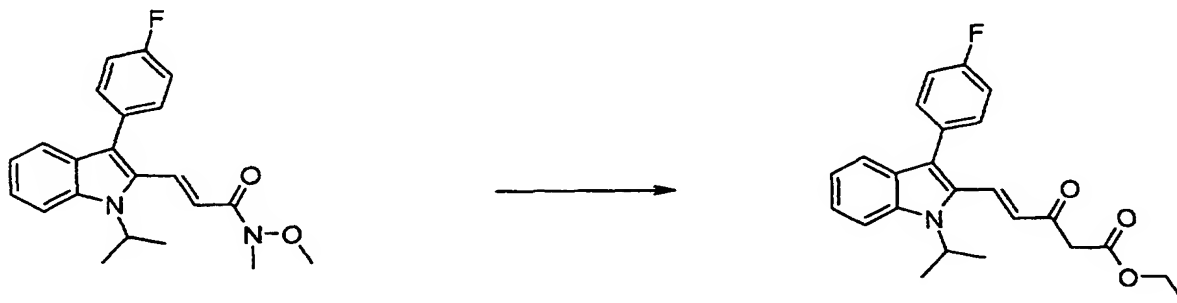


In einem mit Stickstoff gespülten 50 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler, Gaseinleitrohr und Stickstoffüberleitung, werden 2 g (6,02 mMol) 2-Brom-3-(4-fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol und 10 ml DMF vorgelegt und 45 Min. durch Einleiten von Stickstoff entgast. Danach werden 24 mg (1,0 Mol%) des Katalysators K4 aus der WO-A-99/47474 und 0,539 g (6,59 mMol) Natriumacetat zugegeben und wiederum 15 Min. entgast. Dann werden 1,08 g (8,43 mMol) N-Methoxy-N-methyl-acrylamid (hergestellt analog einer Vorschrift von S. Nahm, Tetrahedron Letters 22, 3815 (1981)) zugegeben und die Suspension während 1,75 Std. auf Rückfluss erhitzt. Es werden weitere 0,5 g (4,34 mMol) N-Methoxy-N-methyl-acrylamid zugegeben und 1,5 Std. rückflusiert. Anschliessend wird abgekühlt, mit 50 ml Wasser verdünnt und drei Mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden drei Mal mit 50 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung mittels Flachchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 2:1) ergibt einen gelben Feststoff, welcher nach NMR rein ist. Umkristallisation aus 94% Ethanol ergibt leicht gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 124°C.

- 22

**Beispiel 12:****(E)-3-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-acrylamid**

In einem 100 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter und Stickstoffüberleitung, werden 0,465 g (10,65 mMol) Natriumhydrid (55 %) vorgelegt und zwei Mal mit 5 ml Pentan gewaschen. Das Pentan wird abpipetiert und das Natriumhydrid mit Stickstoff trockengeblasen. Es werden 10 ml THF, absolutiert über Natrium, zugegeben und 1,84 g (7,46 mMol) Diethyl-(N-methoxy-N-methyl-carbamoyl-methyl)phosphonat, gelöst in 5 ml THF, langsam zugetropft, so dass die Temperatur 30°C nicht übersteigt. Anschliessend wird 1 g (3,55 mMol) 3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-carbaldehyd, gelöst in 10 ml THF, zugetropft und die klare, leicht gelbe Lösung über Nacht gerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 100 ml Wasser gegossen und drei Mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden zwei Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 2:1) und Kristallisation aus 94% Ethanol ergeben leicht gelbe Kristalle mit einem Schmelzpunkt von 123 bis 124°C.

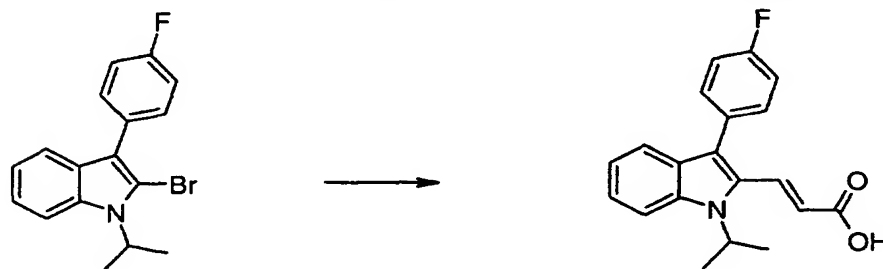
**Beispiel 13:****(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säureethylester**

In einem ausgeheizten 50 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer und Stickstoffüberleitung, werden 1,85 ml (12,97 mMol) Diisopropylamin, getrocknet über

KOH, in 6 ml THF, absolutiert über Natrium, vorgelegt und mit einem Ethanol/Trockeneis-Bad auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden langsam 8,1 ml (12,97 mMol) Butyllithium (1,6 M in Hexan) zugetropft, so dass die Innentemperatur  $-40^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Es wird langsam auf  $-5$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Min. bei dieser Temperatur nachgerührt. Danach wird auf  $-65^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und langsam 1,30 ml (12,94 mMol) Ethylacetat zugetropft, so dass die Innentemperatur  $-60^{\circ}\text{C}$  nicht übersteigt. Es wird 40 Min. bei  $-65^{\circ}\text{C}$  nachgerührt und dann 1,20 g (3,28 mMol) (E)-3-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-N-methoxy-N-methyl-acrylamid, gelöst in 5 ml THF, innerhalb von 25 Min. zugetropft und eine Std. bei dieser Temperatur gerührt. Danach wird die Temperatur innerhalb von 15 Min. auf  $-5^{\circ}\text{C}$  steigen gelassen und 45 Min. gerührt. Innerhalb von 3 Min. werden 8 ml gesättigte Ammoniumchlorid-Lösung zugetropft, wobei die Temperatur auf  $12^{\circ}\text{C}$  steigt. Es wird 15 Min. nachgerührt, 10 ml Toluol zugegeben, die Phasen getrennt und die wässrige Phase drei Mal mit 20 ml Toluol extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung des Rohproduktes mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 9:1) ergibt ein viskoses oranges Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt

Beispiel 14:

(E)-3-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-acrylsäure



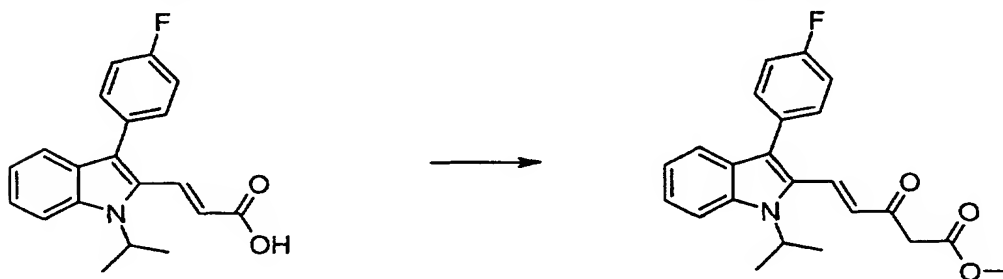
In einem mit Stickstoff gespülten 50 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler, Gaseinleitrohr und Stickstoffüberleitung, werden 2 g (6,02 mMol) 2-Brom-3-(4-fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol, 10 ml DMF und 0,5 ml Wasser vorgelegt und 30 Min. durch Einleiten von Stickstoff entgast. Danach werden 24 mg (1,0Mol%) des Katalysators K4 aus der WO-A-99/47474 und 2,15 g (6,6 mMol) Cäsiumcarbonat zugegeben und wiederum 1 Std. entgast. Dann werden 1,0 g (13,8 mMol) Acrylsäure zugegeben und die Suspension während 2 Std. auf Rückfluss erhitzt. Anschliessend wird das DMF abdestilliert, der Rückstand abgekühlt, 10 ml 1N Salzsäure

- 24

zugegeben und die wässrige Phase drei Mal mit 50 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden drei Mal mit 30 ml gesättigter Natriumcarbonat-Lösung gewaschen, mit 1N Salzsäure wieder leicht angesäuert und drei Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen. Danach wird über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand (1,83 g) wird in THF gelöst, 5 g Kieselgel zugegeben und das Lösungsmittel am Rotavapor eingedampft. Das belegte Kieselgel wird in eine Glasfritte transferiert, apolare Nebenprodukte mit Hexan/Ethylacetat = 10:1 und anschliessend das Produkt mit Ethylacetat eluiert. Nach dem Eindampfen erhält man einen gelben Feststoff, welcher nach NMR das reine gewünschte Produkt darstellt.

Beispiel 15:

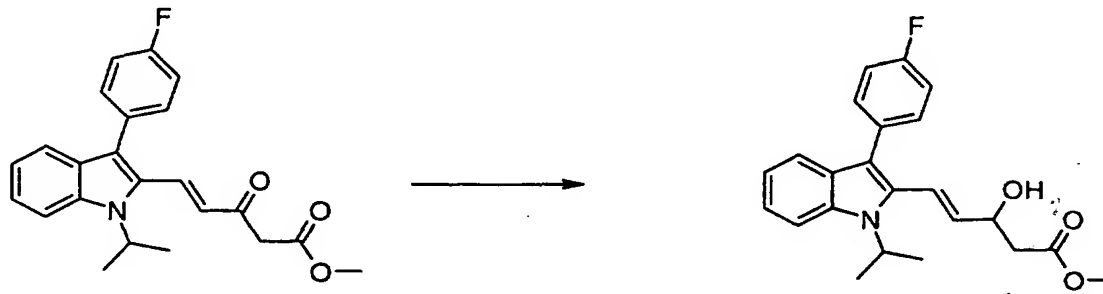
(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester



In einem 50 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Rückflusskühler und Stickstoffüberleitung, werden 0,8 g (2,46 mMol) (E)-3-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-acrylsäure in 4 ml THF vorgelegt. Anschliessend werden 0,5 g (2,96 mMol) 1,1-Carbonyldiimidazol innerhalb von 5 Min. portionenweise zugegeben und 1 Std. bei Raumtemperatur gerührt. Danach werden 0,24 g (2,46 mMol) Magnesiumchlorid und 0,39 g (2,46 mMol) Malonsäure-monomethylester Kaliumsalz zugegeben und die Suspension 24 Std. bei 35°C gerührt. Das Reaktionsgemisch wird abgekühlt, filtriert und der Rückstand zwei Mal mit 25 ml THF gewaschen. Das Filtrat wird eingedampft, in 30 ml Ethylacetat aufgenommen, mit 15 ml 1N Salzsäure, drei Mal mit 20 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und drei Mal mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Der Rückstand wird mittels Flashchromatographie (Hexan /Ethylacetat = 8:1) gereinigt. Man erhält ein oranges Harz, welches nach NMR das Produkt in einem Keto/Enol-Gleichgewicht von ca. 3:1 darstellt.

**Beispiel 16:**

(E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-hydroxy-pent-4-en-säuremethylester

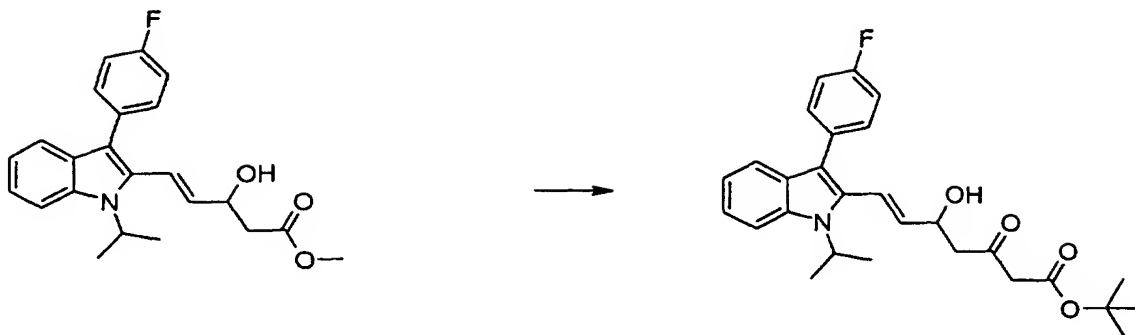


In einem 500 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer und Stickstoffüberleitung, werden 15,39 g (40,56 mMol) (E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-oxo-pent-4-en-säuremethylester in 300 ml THF/Methanol = 1:1 vorgelegt und mit einem Aceton/Trockeneisbad auf -65°C abgekühlt. Es werden 1,84 g (48,67 mMol) Natriumborhydrid zugegeben und die Lösung 1,25 Std. bei -65°C gerührt. Anschliessend wird die Kühlung entfernt, das Reaktionsgemisch innerhalb von 35 Min. auf 0°C erwärmt und 35 Min. bei dieser Temperatur nachgerührt. Das Reaktionsgemisch wird auf 24 g (0,39 Mol) Essigsäure in 1,5 l Wasser gegossen und drei Mal mit 500 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden drei Mal mit 300 ml Wasser gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Reinigung mittels Flashchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 3:1) ergibt ein oranges Harz mit einem RF-Wert von 0,23 (Hexan/Ethylacetat = 3:1). Nach NMR liegt das Produkt rein vor. Die Enantiomeren lassen sich mittels HPLC auf einer Chiracel AD-Säule mit n-Hexan/Ethanol = 99:1 mit einer Flussrate von 1 ml/Min. trennen, wobei die Retentionszeiten 25,29 und 28,02 Min. betragen.

**Beispiel 17:**

(E)-7-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-en-säure-tert.-butylester

- 26



In einem ausgeheizten 500 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter, Stickstoffüberleitung und Ethanol/Trockeneisbad, werden 11,41 g (112,72 mMol) Diisopropylamin (getrocknet über KOH) eingewogen und 50 ml THF (getrocknet über Na) zugegeben. Unter Stickstoffatmosphäre wird auf  $-50^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und innerhalb von 30 Min. 70,45 ml (112,72 mMol) Butyllithium (1,6M in Hexan) so zugetropft, dass die Temperatur zwischen  $-55^{\circ}\text{C}$  und  $-45^{\circ}\text{C}$  bleibt. Anschliessend wird innerhalb von 15 Min. auf  $-5^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Min bei dieser Temperatur gehalten. Danach wird auf  $-65^{\circ}\text{C}$  abgekühlt und 13,09 g (112,72 mMol) Essigsäure-t-butylester innerhalb von 30 Min zugetropft und 40 Min bei dieser Temperatur gerührt. Es werden 10,78 g (28,18 mMol) (E)-5-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3-hydroxy-pent-4-en-säuremethylester in 50 ml THF (getrocknet über Na) innerhalb von 30 Min. zugetropft. Es wird 1 Std. bei  $-60^{\circ}\text{C}$  nachgerührt, dann innerhalb von 45 Min. auf  $-5^{\circ}\text{C}$  erwärmt und 30 Min. bei dieser Temperatur gelassen. Innerhalb von 3 Min wird mit 65 ml gesättigter Ammoniumchlorid-Lösung hydrolysiert und 10 Min gerührt. Die Phasen werden getrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden mit 10 ml Portionen von 1 N HCl gewaschen, bis der pH sauer ist, dann mit gesättigter Natriumchlorid-Lösung neutral gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet filtriert und eingedampft. Man erhält ein oranges Produkt, welches nach NMR noch Essigsäure-t-butylester enthält.

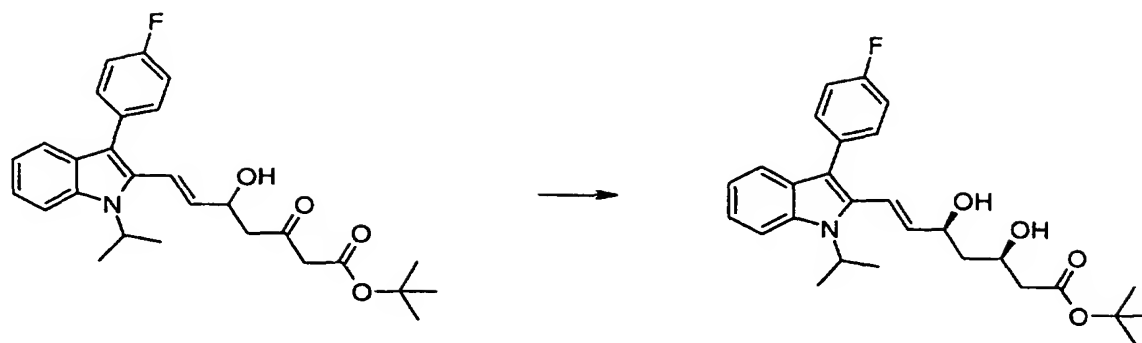
Die Enantiomeren lassen sich mittels HPLC auf einer Chiracel OD-Säule mit n-Hexan/Ethanol = 98:2 mit einer Flussrate von 1 ml/Min. trennen, wobei die Retentionszeiten 21,68 und 28,02 Min. betragen.

#### Beispiel 18:

Erythro-(+/-)-(E)-7-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-en-säure-tert.-butylester



- 27

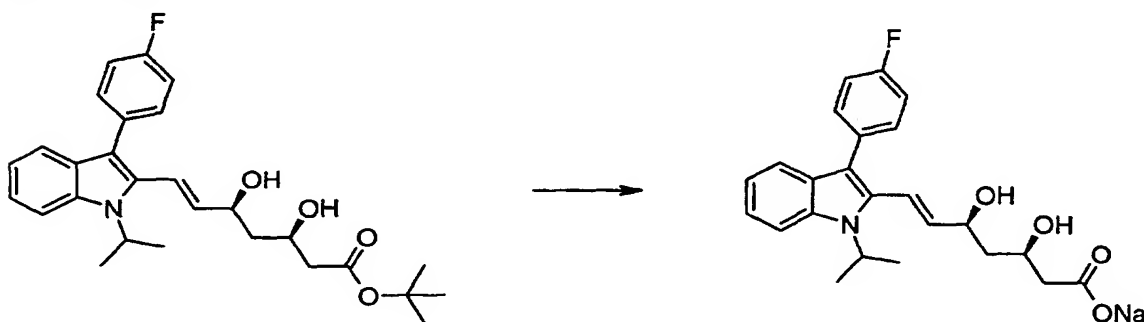


In einem ausgeheizten 500 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Tropftrichter, Stickstoffüberleitung und Aceton/Trockeneisbad werden 100 ml THF (getrocknet über Na) vorgelegt und unter Stickstoffatmosphäre und Rühren auf  $-78^{\circ}\text{C}$  abgekühlt. Es werden 2,05 g (54,12 mMol) Natriumborhydrid zugegeben und 5 Min. gerührt. Innerhalb von 15 Min werden 40,59 ml (40,59 mMol) Diethyl-methoxyboran (1M in THF) zugetropft und 15 Min gerührt. Danach werden 14,97 g roher (E)-7-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-5-hydroxy-3-oxo-hept-6-en-säure-tert.-butylester gelöst in 35 ml THF (getrocknet über Na) und 45 ml Methanol (getrocknet über Molekularsieb 4A) innerhalb von 1 Std zugetropft, so dass die Temperatur nicht über  $-75^{\circ}\text{C}$  ansteigt. Das Reaktionsgemisch wird unter Rühren auf ein Gemisch von 125 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonat-Lösung und 125 ml Ethylacetat gegossen. Das Gemisch wird mit 150 ml Wasser versetzt, um ausgefallene Salze zu lösen, die Phasen getrennt und die wässrige Phase zwei Mal mit 250 ml Ethylacetat extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden vier Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Man erhält ein gelbes Harz, welches in 170 ml Ethylacetat gelöst wird und innerhalb von 20 Min mit 18,29 g 30% Wasserstoffperoxid-Lösung versetzt wird, wobei die Temperatur mit einem Wasserbad auf  $20^{\circ}\text{C}$  gehalten wird. Danach wird 18 Std bei Raumtemperatur gerührt, 130 ml gesättigte Natriumchlorid-Lösung zugegeben, die Phasen getrennt und die organische Phase mit 130 ml einer 10% Natriumhydrogensulfit-Lösung gewaschen, so dass danach der Peroxidtest mit Kaliumjodid-Stärke-Papier negativ war. Danach wird zwei Mal mit 50 ml gesättigter Natriumchlorid-Lösung gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft. Nach Säulenchromatographie (Hexan/Ethylacetat = 3:2) wird das gewünschte Produkt erhalten, wobei nach  $^{13}\text{C}$ -NMR das syn/anti-Verhältnis  $>70:1$  beträgt (siehe K. M. Chen, Tetrahedron Letters 28, 155 (1987)).

Die Enantiomeren lassen sich mittels HPLC auf einer Chiracel OD-Säule mit n-Hexan/Ethanol = 93:7 mit einer Flussrate von 1 ml/Min. trennen, wobei die Retentionszeiten 6,93 und 8,89 Min. betragen.

**Beispiel 19:**

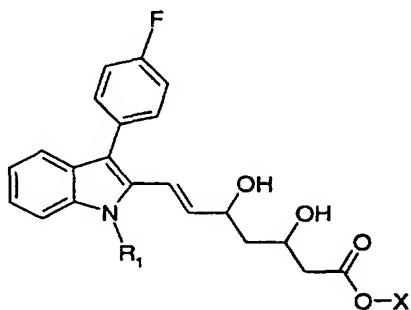
Natrium; Erythro-(+/-)-(E)-7-[3-(4-fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-enoat



In einem 10 ml Dreihalsrundkolben, versehen mit Magnetrührer, Thermometer, Septum, Spritze und Stickstoffüberleitung werden 0,49 g (1,05 mMol) Erythro-(+/-)-(E)-7-[3-(4-Fluor-phenyl)-1-isopropyl-1.H.-indol-2-yl]-3,5-dihydroxy-hept-6-en-säure-tert.-butylester in 5 ml Ethanol puriss vorgelegt, 1,00 ml (1,00 mMol) 1N Natriumhydroxid-Lösung zugetropft und 2,5 Std bei Raumtemperatur gerührt. Die klare Lösung wird filtriert, mit 6 ml Wasser verdünnt und zweimal mit 7 ml t-Butyl-methylether extrahiert. Es werden ca. 2 ml Wasser abdestilliert und die restliche Lösung lyophilisiert, wobei man ein leicht beiges Pulver erhält, dessen NMR demjenigen des kommerziellen Produktes entspricht.

## Patentansprüche

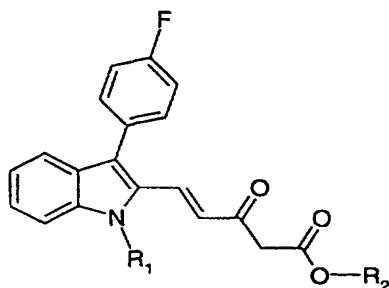
### 1. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und

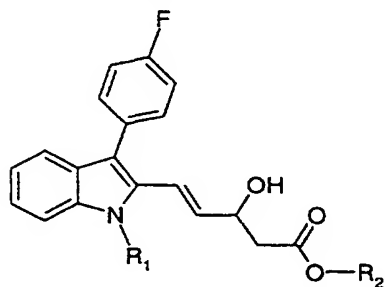
X Wasserstoff, ein Kohlenwasserstoffrest oder ein Kation ist,

dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und  $R_2$  Wasserstoff oder ein

Kohlenwasserstoffrest ist, reduziert, die erhaltene Verbindung der Formel

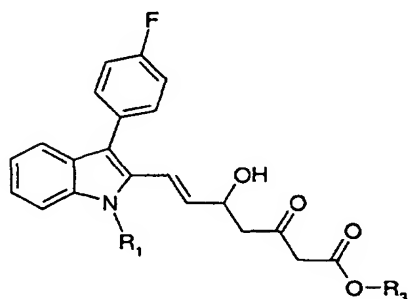


worin  $R_1$  und  $R_2$  die oben angegebenen Bedeutungen haben, mit einer den Rest der Formel

$-CH_2-COOR_3$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei  $R_3$  die oben für  $R_2$  angegebenen

Bedeutungen hat, und die erhaltene Verbindung der Formel

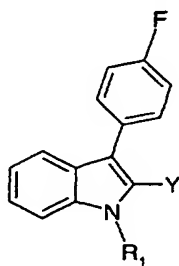
- 30



(4)

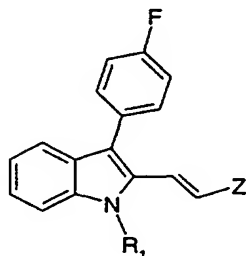
reduziert und gegebenenfalls verseift.

2. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (2) erhält, indem man eine Verbindung der Formel



(5),

worin  $R_1$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat und  $Y$  Brom, Chlor, Jod,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  oder  $-\text{COCl}$ , insbesondere Brom, bedeutet, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei  $Z$  den Rest  $-\text{COOR}_4$ ,  $-\text{COR}_5$  oder  $-\text{CN}$  bedeutet,  $R_4$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest und  $R_5$  ein Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist, und die erhaltene Verbindung der Formel

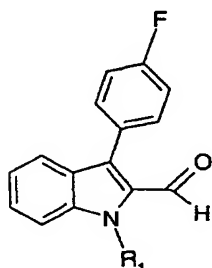


(6),

gegebenenfalls nach Überführung der Verbindung der Formel (6), worin  $Z$  den Rest  $-\text{COOR}_4$  bedeutet, in das entsprechende Säurechlorid oder die freie Säure, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei  $R_2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen hat.

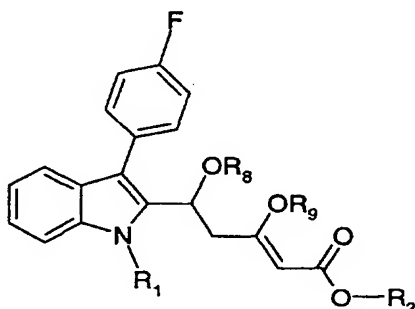
- 31

3. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (2) erhält, indem man eine Verbindung der Formel



(9)

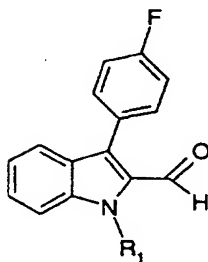
mit einer Verbindung der Formel  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}_2$  und gegebenenfalls anschliessend einer eine Schutzgruppe einführenden Verbindung zur Verbindung der Formel



(10)

umsetzt, wobei für  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen gelten und  $\text{R}_8$  und  $\text{R}_9$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten, unter sauren oder basischen Bedingungen eine Doppelbindung einführt, und eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe abspaltet.

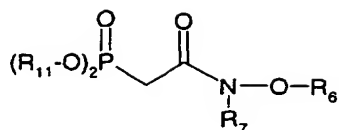
4. Verfahren gemäss Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (2) erhält, indem man eine Verbindung der Formel



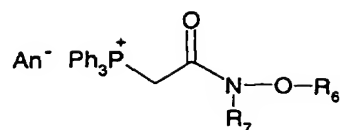
(9)

mit einer Verbindung der Formel

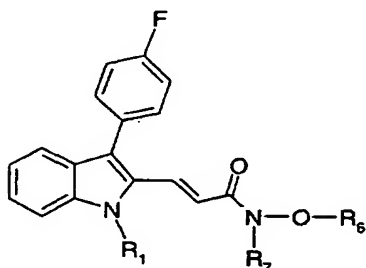
- 32



oder



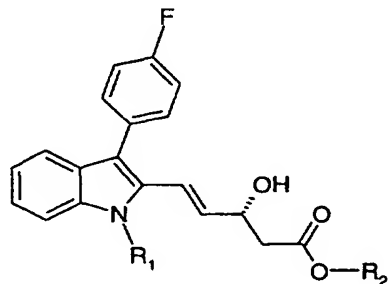
zur Verbindung der Formel



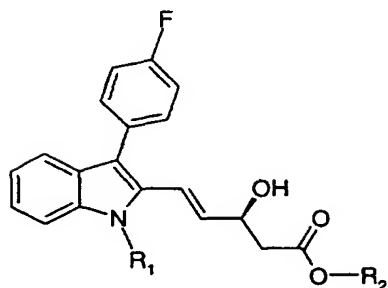
(8)

umsetzt und diese mit einer den Rest der Formel  $-CH_2-COOR_2$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei für  $R_1$  und  $R_2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen gelten,  $R_6$  und  $R_7$  Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffreste bedeuten,  $R_{11}$   $C_1$ - $C_4$ -Alkyl oder Phenyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, ist, Ph Phenyl bedeutet und  $An^-$  für ein Anion steht.

5. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man als Verbindung der Formel (3) eine Verbindung der Formel



(3a) oder

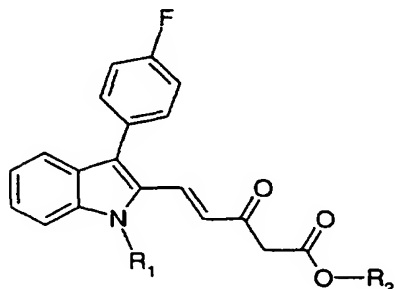


(3b)

verwendet, worin  $R_1$  und  $R_2$  die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen haben.

6. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, dass man die Verbindung der Formel (4) verseift.
7. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_1$  Isopropyl ist.
8. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$ ,  $R_6$  und  $R_7$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl sind.
9. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_5$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl oder ein Rest der Formel  $-N(OR_6)R_7$  ist, wobei  $R_6$  und  $R_7$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl sind.
10. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 3 und 5 bis 8, dadurch gekennzeichnet, dass  $R_8$  und  $R_9$  unabhängig voneinander Wasserstoff,  $C_1$ - $C_4$ -Alkylcarbonyl oder  $C_1$ - $C_4$ -Alkoxy-carbonyl sind.
11. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 2 und 6 bis 9, dadurch gekennzeichnet, dass Y Brom ist.
12. Verfahren gemäss einem der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, dass X ein Kation, insbesondere Natrium, ist.

13. Verbindungen der Formel



(2),

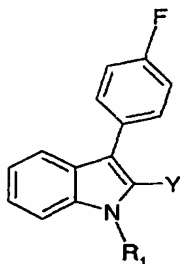
worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist, und

$R_2$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest, insbesondere  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, ist.

- 34

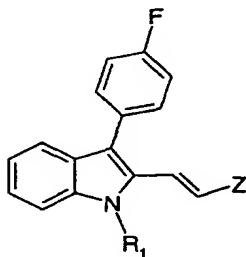
14. Verbindungen gemäss Anspruch 13, worin  $R_1$  Isopropyl und  $R_2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist.

15. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



(5),

worin  $R_1$  die in Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen hat und Y Brom, Chlor, Jod,  $-\text{OSO}_2\text{CF}_3$  oder  $-\text{COCl}$ , insbesondere Brom, bedeutet, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}=\text{CH}-\text{Z}$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei Z den Rest  $-\text{COOR}_4$ ,  $-\text{COR}_5$  oder  $-\text{CN}$  bedeutet,  $R_4$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest und  $R_5$  ein Kohlenwasserstoffrest oder gegebenenfalls substituiertes Amino ist, und die erhaltene Verbindung der Formel



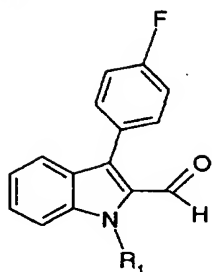
(6),

gegebenenfalls nach Überführung der Verbindung der Formel (6), worin Z den Rest  $-\text{COOR}_4$  bedeutet, in das entsprechende Säurechlorid oder die freie Säure, mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2-\text{COOR}_2$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei  $R_2$  die in Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen hat.

16. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel

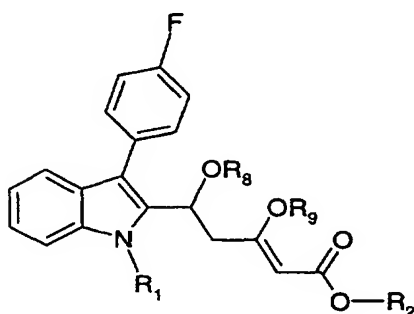


- 35



(9)

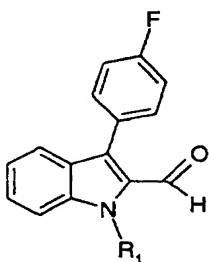
mit einer Verbindung der Formel  $\text{CH}_3\text{-CO-CH}_2\text{-COOR}_2$  und gegebenenfalls anschliessend einer eine Schutzgruppe einführenden Verbindung zur Verbindung der Formel



(10)

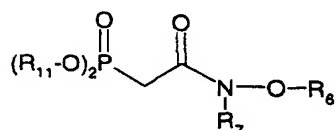
umsetzt, wobei für  $R_1$  und  $R_2$  die in Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen gelten und  $R_8$  und  $R_9$  Wasserstoff oder eine Schutzgruppe bedeuten, unter sauren oder basischen Bedingungen eine Doppelbindung einführt, und eine gegebenenfalls vorhandene Schutzgruppe abspaltet.

17. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



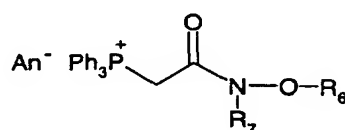
(9)

mit einer Verbindung der Formel



(11a)

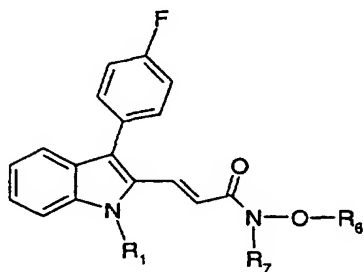
oder



(11b)

zur Verbindung der Formel

- 36

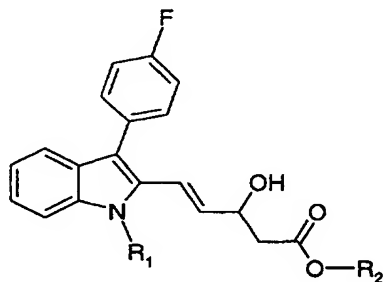


(8)

umsetzt und diese mit einer den Rest der Formel  $-\text{CH}_2\text{-COOR}_2$  einführenden Verbindung umsetzt, wobei für  $\text{R}_1$  und  $\text{R}_2$  die in Anspruch 13 angegebenen Bedeutungen gelten,  $\text{R}_6$  und  $\text{R}_7$  Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffreste bedeuten,  $\text{R}_{11}$   $\text{C}_1\text{-C}_4$ -Alkyl oder Phenyl, insbesondere Methyl oder Ethyl, ist, Ph Phenyl bedeutet und  $\text{An}^-$  für ein Anion steht.

18. Verwendung von Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1) gemäss Anspruch 1.

19. Verbindungen der Formel

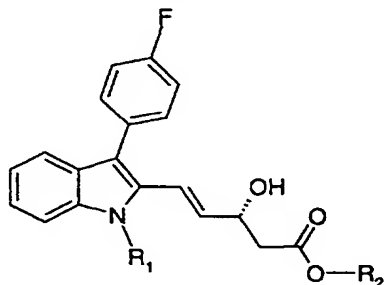


(3),

worin  $\text{R}_1$   $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl ist, und

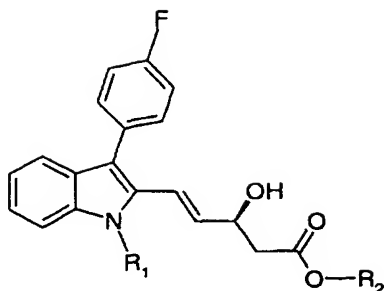
$\text{R}_2$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest, insbesondere  $\text{C}_1\text{-C}_6$ -Alkyl, ist.

20. Verbindungen gemäss Anspruch 19 der Formel



(3a) oder

- 37



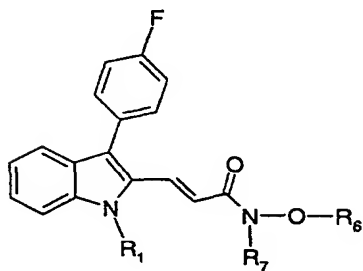
(3b)

worin  $R_1$  und  $R_2$  die in Anspruch 19 angegebenen Bedeutungen haben.

21. Verbindungen gemäss Anspruch 19 oder 20, worin  $R_1$  Isopropyl und  $R_2$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist.

22. Verwendung von Verbindungen der Formel (3) gemäss Anspruch 19 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1) gemäss Anspruch 1.

23. Verbindungen der Formel



(8),

worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist, und

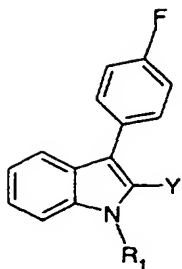
$R_6$  und  $R_7$  Wasserstoff oder Kohlenwasserstoffreste, insbesondere  $C_1$ - $C_6$ -Alkyl, sind.

24. Verbindungen gemäss Anspruch 23, worin  $R_1$  Isopropyl und  $R_6$  und  $R_7$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl sind.

25. Verwendung von Verbindungen der Formel (8) gemäss Anspruch 23 als Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1) gemäss Anspruch 1 oder Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13.

26. Verbindungen der Formel

- 38



(5),

worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl ist und

Y Brom, Chlor oder Jod, insbesondere Brom, bedeutet.

27. Verbindungen gemäss Anspruch 26, worin

$R_1$  Isopropyl und Y Brom ist.

28. Verwendung von Verbindungen der Formel (5) gemäss Anspruch 26 als

Zwischenprodukte zur Herstellung von Verbindungen der Formel (1) gemäss Anspruch 1  
oder Verbindungen der Formel (2) gemäss Anspruch 13.

Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel



worin  $R_1$   $C_1$ - $C_6$ -Alkyl und X Wasserstoff, ein Kohlenwasserstoffrest oder ein Kation ist, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin  $R_1$  die oben angegebenen Bedeutungen hat und  $R_2$  Wasserstoff oder ein Kohlenwasserstoffrest ist, reduziert, die erhaltene Verbindung der Formel



mit einer den Rest der Formel  $-CH_2-COOR_3$  einführenden Verbindung umgesetzt, wobei  $R_3$  die oben für  $R_2$  angegebenen Bedeutungen hat, und die erhaltene Verbindung der Formel



reduziert und gegebenenfalls verseift.

**THIS PAGE BLANK (USPTO)**